



# Actualités sur le dépistage et la prévention des infections à VPH dans le cadre des cancers du col utérin

La relation causale entre les virus du papillome humain (VPH) et le cancer du col utérin impacte sa prévention et son dépistage. Les bénéfices du vaccin préventif contre le VPH apparaissent dans la population générale. Son absence de dangerosité est établie. Aussi, ce vaccin est proposé aussi bien aux filles qu'aux garçons. La commercialisation d'un vaccin nonavalent va majorer son activité préventive.

Dès à présent, des sociétés savantes proposent un test VPH en première ligne du dépistage du cancer du col utérin après 30-35 ans à la place de la cytologie. Lors de test négatif, l'espacement des dépistages irait jusqu'à cinq ans. Lors de test positif, la cytologie est utilisée pour le triage des patientes, mais d'autres tests sont en cours d'évaluation.

Cependant, au vu de l'efficacité vaccinale, les modalités futures et surtout le rapport coût/bénéfice du dépistage devraient être remis en question.

Rev Med Suisse 2015; 11: 1999-2003

**P. Mathevet  
M. Jacot-  
Guillarmod**

Pr Patrice Mathevet et  
Dr Martine Jacot-Guillarmod  
Service de gynécologie  
CHUV, 1011 Lausanne  
patrice.mathevet@chuv.ch

## Current developments in uterine cervical carcinoma prevention and screening

The causality between the HPV infection and the carcinoma of the uterine cervix is demonstrated.

The benefits of the prophylactic HPV vaccine are emerging in the general population. This vaccine has no evident general side effect. So it is proposed for young women and young men. The commercialization of a nonavalent vaccine will increase its preventive activity.

Already, international societies recommend using the HPV test for cervical carcinoma screening in replacement of the cytology in women more than 30-35 years old. In case of negative test, the interval between screenings can be increased until 5 years. In case of positive test, the cervical cytology is used for the triage, but other tests are under development.

Due to the vaccine efficacy, the future modalities and the cost/benefits ratio of the screening should be questioned.

## INTRODUCTION

Il est clairement établi actuellement que les cancers du col utérin (ci-après cancer du col) sont induits dans l'immense majorité des cas (plus de 97% des cas)<sup>1</sup> par une infection à un papillomavirus humain (VPH) oncogène. Les principaux VPH oncogènes sont représentés par le type 16 en priorité puis le type 18. Ces deux types de VPH sont retrouvés dans environ 80% des cancers du col.<sup>2</sup> Cependant, plus occasionnellement,

d'autres VPH peuvent être impliqués dans la genèse de ces cancers: les types 31, 33, 56, 58, 72...

Les mécanismes de cancérogenèse en relation avec les VPH, bien que pour le moment incomplètement élucidés, font intervenir, dans un premier temps, une contamination par un VPH oncogène, essentiellement à l'occasion de rapports sexuels. Après cette phase d'infection, il existe une phase de latence parfois très prolongée puis l'ADN du VPH va s'intégrer dans le noyau des cellules basales de l'épithélium cervical, induisant l'apparition d'états précancéreux, essentiellement dysplasies de haut grade du col (appelées aussi lésions intra-épithéliales de haut grade). Ces lésions vont pouvoir évoluer dans une proportion non négligeable de cas vers des états de carcinome in situ puis vers une infiltration tumorale.

Il est connu depuis de nombreuses années que la détection des états précancéreux (dysplasies) par techniques de cytologie cervicale (pap-test) permet, en traitant ces états, de prévenir un nombre important de cancers du col et de réduire de manière très notable l'incidence de cette tumeur.<sup>3</sup>

L'évolution actuelle des connaissances de la cancérogenèse cervicale vise à prévenir l'infection par le VPH par la vaccination prophylactique et à utiliser le test de détection du VPH pour le dépistage des états précancéreux du col. Si la vaccination prophylactique contre le VPH est déjà pratiquée depuis près de dix ans,<sup>4</sup> celle-ci présente des limites et des développements récents que nous allons envisager. L'utilisation du test VPH, pour le dépistage cytologique, s'est développée au cours des dernières années en raison d'une amélioration de sa sensibilité. Les



recommandations actuelles du dépistage des états précancéreux et cancéreux du col seront ainsi présentées.

## ACTUALITÉS SUR LA VACCINATION CONTRE LE VPH

Il est intéressant de faire le point sur la vaccination prophylactique contre le VPH à distance du début de sa commercialisation. L'introduction de cette vaccination s'est produite dans un contexte particulier d'émergence de lobbies antivaccins. Elle a été souvent la victime de phénomènes de médiatisation, en particulier d'incidents ou d'accidents très certainement non rattachés à cette vaccination. Il semble donc important de faire le point sur les données les plus récentes concernant ce domaine.

### Efficacité de la vaccination contre le VPH

Les deux vaccins actuellement commercialisés sont : le Gardasil, tétravalent visant les VPH 6, 11, 16, 18 et le Cervarix, bivalent visant les VPH 16 et 18. Les données initiales d'efficacité des deux vaccins montraient une protection supérieure à 98%.<sup>4,5</sup> Ces données n'ont pas été démenties dans les études ultérieures. Ainsi, les études de validation des deux vaccins préventifs montrent que l'efficacité préventive élevée du vaccin reste importante, même après des reculs de plus de dix ans de suivi des patientes.<sup>6</sup>

Cependant, il est particulièrement intéressant de connaître si le vaccin permet, dans une population générale tout-venant, de diminuer l'incidence des infections par le VPH et de leurs conséquences. Dans ce cadre, quelques résultats récents sont intéressants. Ainsi, en Australie, où la vaccination par Gardasil a été instituée chez les jeunes femmes dès la commercialisation du vaccin, plusieurs études ont démontré une réduction des infections génitales à VPH et en particulier des condylomes génitaux sexuellement transmissibles.<sup>7</sup> Ces lésions sont en relation avec les VPH 6 et 11, dans la majorité des cas. Or, cette infection par le VPH peut être prévenue par la vaccination préventive par Gardasil.

La réduction de l'incidence, dans la population générale, de ces condylomes génitaux est de l'ordre de 61% chez les jeunes femmes;<sup>7</sup> mais ce qui est particulièrement intéressant, c'est que la réduction d'incidence chez les jeunes femmes a entraîné une diminution de la contamination des jeunes hommes qui n'étaient pas vaccinés, aboutissant à une diminution des incidences des condylomes ano-génitaux, dans cette population masculine.<sup>7</sup> De même, dans la population générale, le recul commence à être suffisant pour observer l'impact de la vaccination. C'est ainsi que les études publiées récemment ont montré une diminution d'incidence des dysplasies de haut grade dans les populations tout-venant, incluant des jeunes femmes vaccinées.<sup>8,9</sup> Il est bien sûr, pour le moment, trop tôt pour voir l'importance de la baisse des dysplasies et de même d'observer une diminution des cancers du col et autres pathologies tumorales en relation avec le VPH.

Au total, les données les plus récentes confirment donc l'impact du vaccin dans la population générale, en termes de baisse de l'incidence des infections par le VPH, des condylomes ano-génitaux et des lésions dysplasiques du col. De plus, ces études ne semblent pas faire apparaître l'émer-

gence d'autres pathologies, en particulier de nouveaux types de VPH potentiellement plus agressifs à la suite de la vaccination.

### Sécurité de la vaccination

Cette sécurité vaccinale peut maintenant être bien évaluée, grâce au nombre très important de doses administrées. Il est clair que des réactions locales à type de rougeur et d'inflammation sont observées à la suite de la vaccination. Ces réactions locales semblent légèrement plus importantes avec le vaccin Cervarix (probablement du fait de son adjuvant particulier). De même, comme après toute injection, il est observé occasionnellement des réactions vagues qui sont habituellement sans conséquence notable, si elles sont prises en charge de manière adéquate.

Pour ce qui est des pathologies plus rares mais potentiellement plus sévères, telles que maladies neurologiques, maladies immunitaires..., plusieurs publications existent sur de très grands effectifs qui sont rassurantes et ne retrouvent aucune corrélation avec le vaccin contre le VPH.<sup>10,11</sup> De même, a contrario de ce qui a été évoqué dans les médias, il ne semble pas exister de phénomènes de mort subite survenant dans les jours ou semaines qui suivent la vaccination.<sup>10,11</sup> Dans ce cadre, il est à noter que beaucoup de pays développés ont mis en place des procédures de pharmacovigilance pour pouvoir identifier d'éventuels effets secondaires rares de la vaccination.<sup>12</sup> Il faut cependant souligner que les études dans ce domaine ont bien sûr un recul qui reste encore limité dans le temps, ce qui pénalise l'interprétation de ces données.

### Modalités de la vaccination

Plusieurs études ont permis de montrer que la réalisation d'une seule injection de rappel (au total donc deux injections) permet d'obtenir une immunité tout à fait satisfaisante chez les patientes jeunes et donc en situation d'immunité très efficace.<sup>13</sup> Ces données ont permis de valider un protocole de vaccination avec deux injections, chez les jeunes adolescentes. Ainsi, en Suisse, toute adolescente vaccinée avant son quinzième anniversaire bénéficie d'une vaccination en deux injections. Ce protocole simplifié permet d'espérer augmenter la couverture vaccinale dans cette population.

### Bénéfices secondaires et indications de la vaccination

La mise en place de la vaccination contre le VPH préventive a été l'occasion d'actualiser les pathologies, en particulier tumorales, en relation avec le VPH. Les travaux de recherche ont montré que la présence de VPH était relativement importante dans d'autres cancers que les cancers du col : cancers du canal anal (91%), du vagin (75%), vulvaire (69%), du pénis (63%), oropharyngé (70%)... Ces données amènent à considérer que le bénéfice de la vaccination contre le VPH va s'étendre au-delà probablement du seul cancer du col, sur d'autres types de cancer en relation avec le VPH. Ceci amène à discuter la réalisation de la vaccination même chez les patientes relativement âgées alors que la possibilité d'une contamination sexuelle par le VPH est déjà non négligeable. De plus, le bénéfice de la vaccination



contre le VPH est aussi finalement notable du fait de l'ensemble de ces pathologies chez les garçons. Beaucoup de sociétés savantes recommandent, maintenant, la vaccination préventive des garçons, selon les mêmes modalités que les filles. C'est le cas en Suisse où, depuis mars 2015, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) recommande également la vaccination des garçons.

Par ailleurs, la proportion des cancers en relation avec le VPH est particulièrement importante chez les patients et patientes immunodéprimé(e)s. Aussi, bien que l'efficacité de l'immunisation chez ce type de patient(e)s par le vaccin contre le VPH soit moins bonne que dans la population générale, il est recommandé de vacciner ces populations à risque. La réflexion actuelle se fait sur un schéma de vaccination spécifique avec éventuellement plus de rappels (trois rappels, voire des rappels réguliers)...<sup>14</sup> Des études sont en cours pour finaliser les modalités de la vaccination contre le VPH chez les patient(e)s immunodéprimé(e)s.

### Nouveautés commerciales de la vaccination contre le VPH

Afin de pouvoir élargir le spectre de prévention de la vaccination contre le VPH, le laboratoire MSD a développé un nouveau vaccin nonavalent.<sup>15</sup> Ce vaccin reprend les quatre valences du Gardasil (VPH 16, 18, 6 et 11) auxquelles ont été associés les antigènes visant à cibler les VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58. Ce vaccin permettrait donc de mieux prévenir les cancers du col en ayant une activité préventive sur plus de 85 à 90% des cancers du col liés au VPH. Les études initiales ont montré, qu'en termes d'immunisation, ce nouveau vaccin nonavalent a la même capacité d'immunisation que le Gardasil. Il a, depuis peu, l'agrément de la FDA (Food and Drug Administration des Etats-Unis). Il est très probable qu'il devrait remplacer, dans un futur proche, le vaccin Gardasil, élargissant ainsi l'aspect préventif du vaccin contre le VPH.

En conclusion, la vaccination préventive contre le VPH commence à porter ses fruits. Les nombreuses études montrent qu'elle ne présente, a priori, aucune dangerosité. Les bénéfices attendus importants de cette vaccination amènent à déployer ce vaccin aussi bien chez les filles que chez les garçons. La commercialisation future d'un vaccin nonavalent permettrait, probablement, de majorer l'action préventive de la vaccination contre le VPH.

## DÉPISTAGE VIROLOGIQUE DU CANCER DU COL UTÉRIN

### Apport du test VPH dans le dépistage du cancer du col utérin

Par ailleurs, la connaissance de l'implication des VPH comme élément causal du cancer du col a amené à réfléchir à un développement de techniques de dépistage incluant la recherche de VPH comme élément primaire du dépistage, en remplacement de la cytologie cervicale.<sup>16</sup> Cette approche est basée sur:<sup>17</sup>

- le caractère quasi obligatoire de l'infection par le VPH dans la genèse des cancers du col;
- la possibilité d'automatisation des techniques de recherche de VPH (plus simples à mettre en place et à développer

que les techniques de lecture cytologique);

- possiblement le plus faible taux de faux positifs et surtout de faux négatifs de la technique;
- la possibilité de réaliser des prélèvements de manière simplifiée, voire des autoprélèvements.

Il est par ailleurs probable que si le dépistage par recherche de VPH se développait à très grande échelle, les coûts de revient du test diminueraient sensiblement et permettraient d'envisager un prix de revient très réduit. Cependant, beaucoup d'inconnues persistent sur les modalités pratiques de l'introduction d'un éventuel dépistage par test VPH. Nous allons revoir les données actuelles de cette approche.

### Caractéristiques des VPH inclus dans le test

Pour que le test ait une excellente sensibilité, il doit pouvoir détecter l'immense majorité des VPH à haut risque pouvant potentiellement induire un cancer du col. Il est donc nécessaire de dépister par le test les 13 ou 14 types de VPH à haut risque les plus fréquents. Dans ce cadre, la référence actuelle reste la technique de capture hybride. En effet, de nombreuses autres techniques biologiques sont apparues sur les dix dernières années. Celles-ci se comparent habituellement à la technique de capture hybride avec en général des résultats comparables mais a priori pour le moment non supérieurs.

Parmi les techniques récemment développées, se trouve l'identification des ARN messagers induisant la formation des protéines oncogéniques des VPH à haut risque. Ce test aurait l'avantage d'avoir une meilleure spécificité en identifiant plus précisément les patientes présentant un risque de dégénérescence cervicale accru. Cependant, la sensibilité du test reste à être déterminée car il n'est pas exclu que cette augmentation de spécificité se fasse au détriment d'une perte de sensibilité. La deuxième technique potentiellement intéressante est le double marquage immunohistochimique par P16 et Ki67. Ce double marquage a pour but d'identifier les cellules qui surexpriment P16 (témoignant d'une infection par le VPH oncogène dérégulant le cycle cellulaire) et Ki67 qui est un témoin de prolifération cellulaire. Ainsi, les cellules avec double coloration seraient caractéristiques d'une lésion proliférative cervicale VPH-dépendante et donc possiblement d'une lésion intra-épithéliale de haut grade du col.<sup>18</sup>

### Modalités pratiques de la réalisation du test

Les premières études ont évalué le test VPH en comparaison avec les analyses cytologiques classiques. Il est rapidement apparu qu'associer cytologie et test VPH n'était pas très pertinent car l'augmentation de la sensibilité était tout à fait minime et par rapport au test VPH seul, et de plus source d'un taux de faux positifs nettement plus élevé ainsi que d'un coût accru.

Une synthèse des principales études européennes, pratiquées pour évaluer un apport du test VPH dans le dépistage du cancer du col, a été récemment publiée par Ronco.<sup>19</sup> Cette méta-analyse des études européennes confirme que le test VPH est nettement plus sensible que le dépistage cytologique pour l'identification des lésions de haut grade et du cancer du col. De plus, la protection assurée par un



test VPH négatif a une durée nettement supérieure au dépistage cytologique, ce qui permet d'envisager d'espacer le dépistage du VPH à un rythme de tous les cinq ans par rapport au rythme bi ou triennuel précédemment retenu pour la cytologie.

Par contre, la prise en charge d'un test VPH positif n'est pas encore totalement codifiée. L'orientation actuelle est de réaliser une cytologie sur le reste du prélèvement cervical après un test VPH positif. Mais ceci est débattu car malheureusement la cytologie présente des faux négatifs en quantité non négligeable. Il est donc important, en cas de cytologie négative non interprétable, de proposer à la patiente un suivi régulier avec un contrôle (à douze mois?) par test VPH et/ou cytologie cervicale.

Des études sont actuellement en cours pour clarifier la meilleure prise en charge des patientes avec test VPH positif. Dans ce cadre, il est possible que des nouveaux tests de dépistage, comme l'évaluation d'ARN messagers ou la double détection de P16 et Ki67 (CINtec PLUS), puissent apporter des éléments d'orientation diagnostique intéressants.

Une autre limite à l'utilisation du test VPH est le taux élevé de faux positifs chez les jeunes femmes. En effet, dans la population des patientes de moins de 30-35 ans, il est fréquent que l'infection VPH soit transitoire avec résorption relativement progressive de l'infection sous l'effet de l'immunité naturelle de l'organisme. Dans ces conditions, l'utilisation du test VPH chez ces jeunes patientes peut être source d'un taux élevé de résultats positifs induisant des surtraitements en quantité importante avec potentiellement des séquelles, notamment sur le plan obstétrical.

### Place du dépistage par test VPH: recommandations internationales

Plusieurs sociétés savantes internationales autorisent dès à présent l'utilisation du test VPH pour le dépistage du cancer du col pour les patientes après 30-35 ans.<sup>20-23</sup> Cependant, il s'agit pour le moment de recommandations autorisant ce typage en complément du test de cytologie. Pour certaines sociétés savantes, l'utilisation de ce test permettrait d'espacer la surveillance du dépistage à un rythme de cinq ans. Cependant, comme évoqué précédemment, de nombreux aspects du dépistage par test VPH nécessitent d'être clarifiés et les prochaines années devraient amener à une standardisation des recommandations sur le plan international.

En Suisse, plusieurs cantons (dont le canton de Vaud) sont actuellement dans une phase de réflexion pour introduire le dépistage par test VPH. Cependant, aucune recommandation n'a encore été clairement édictée dans ce domaine.

### Impact de la vaccination contre le VPH sur le dépistage cytologique

Les premières cohortes de patientes vaccinées sont actuellement encore trop jeunes pour déterminer si la vaccination contre le VPH aura un impact sur le dépistage, qu'il soit cytologique ou par test VPH. Il est cependant à noter qu'il s'agit d'une réflexion importante. En effet, si la vaccination a l'efficacité escomptée en prévention des états pré-

cancéreux du col, on risque d'observer une baisse importante de la prévalence de ces lésions d'où potentiellement un taux plus élevé de faux positifs du dépistage cervical.

Cependant, une étude récente basée sur des données de la littérature et des modèles mathématiques ne semble pas montrer d'accroissement majeur du taux de faux positifs et de faux négatifs du dépistage cytologique après vaccination. Ceci nécessite d'être confirmé par des études de population. De plus, l'utilisation du test VPH dans le cadre du dépistage après vaccination contre le VPH nécessite d'être repensée complètement pour évaluer ses performances et éventuellement sa fiabilité dans cette population traitée.

### CONCLUSION

La connaissance, depuis près de 30 ans, de l'implication des VPH à haut risque dans la genèse de la quasi-totalité des cancers du col utérin a amené à modifier fondamentalement les réflexions sur le dépistage de ce cancer. En effet, il paraît légitime de cibler l'agent causal plutôt que d'essayer de détecter l'état cancéreux à ses phases initiales.

La prévention primaire repose donc sur la vaccination contre le VPH bien qu'on n'ait pas encore la preuve directe de son efficacité par une baisse des cancers du col observée chez les patientes vaccinées. Mais un faisceau important d'arguments montre dès à présent que l'efficacité vaccinale escomptée est présente. L'acceptabilité du vaccin devrait être améliorée par la réalisation d'un seul rappel chez les jeunes femmes. De plus, la commercialisation prochaine d'un vaccin nonavalent devrait permettre d'améliorer l'efficacité préventive vaccinale.

La recherche de VPH va prochainement faire partie du dépistage du cancer du col. Ces modalités précises sont en cours de validation. Dès à présent, on peut proposer dans la population générale de plus de 30-35 ans, un test VPH en première ligne de dépistage cervical et en remplacement de la cytologie. En cas de négativité du test et du fait de son excellente valeur prédictive négative, l'espacement des dépistages pourrait aller jusqu'à cinq ans. En cas de test positif, c'est pour le moment la cytologie cervicale qui serait utilisée en seconde ligne pour le triage des patientes, mais d'autres tests biologiques sont en cours d'évaluation. Cependant, si l'efficacité vaccinale est confirmée dans le futur, les modalités et surtout le rapport coût/bénéfice du dépistage devraient être remis en question. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

#### Implications pratiques

- > Les bénéfices de la vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) devraient largement dépasser nos attentes. Il est important d'essayer d'obtenir une couverture maximale de la population
- > Le dépistage du cancer du col utérin va subir des modifications importantes dans ses modalités avec le développement de nouveaux tests biologiques plus performants et la prise en compte des populations vaccinées



## Bibliographie

- 1 Bosch X, de Sanjose S. Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. Nat Cancer Inst Monographs 2003;313:1-13.
- 2 Munoz N, Bosch FX, De Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348:518-27.
- 3 Boone JD, Erickson BK, Huh WK. New insights into cervical cancer screening. J Gynecol Oncol 2012; 23:282-7.
- 4 The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007;356:1915-27.
- 5 Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: Follow-up from a randomised control trial. Lancet 2006;367:1247-55.
- 6 Deleré Y, Wichmann O, Klug SJ, et al. The efficacy and duration of vaccine protection against human papillomavirus: A systematic review and meta-analysis. Dtsch Arztebl Int 2014;111:584-91.
- 7 \* Harrison C, Britt H, Garland S, et al. Decreased management of genital warts in young women in Australian general practice post introduction of national HPV vaccination program: Results from a nationally representative cross-sectional general practice study. PLoS One 2014;9:e105967.
- 8 Drolet M, Bénéard E, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: A systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2015;15:565-80.
- 9 Pollock KG, Kavanagh K, Potts A, et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. Br J Cancer 2014;111:1824-30.
- 10 \* Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. JAMA 2015;313:54-61.
- 11 Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: Cohort study. BMJ 2013;347:f5906.
- 12 Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, et al. An Overview of quadrivalent human Papillomavirus vaccine safety – 2006 to 2015. Pediatr Infect Dis J 2015;37:983-91.
- 13 Toh ZQ, Licciardi PV, Fong J, et al. Reduced dose human papillomavirus vaccination: An update of the current state-of-the-art. Vaccine 2015;33:5042-50.
- 14 Giacomet V, Penagini F, Trabattini D, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults. Vaccine 2014;32:5657-61.
- 15 \* Chatterjee A. The next generation of HPV vaccines: Nonavalent vaccine V503 on the horizon. Expert Rev Vaccines 2014;13:1279-90.
- 16 Harper DM, Demars LR. Primary strategies for HPV infection and cervical cancer prevention. Clin Obstet Gynecol 2014;57:256-78.
- 17 Castle PE, Glass AG, Rush BB, et al. Clinical human papillomavirus detection forecasts cervical cancer risk in women over 18 years of follow-up. J Clin Oncol 2012; 30:3044-50.
- 18 Uijterwaal MH, Polman NJ, Witte BI, et al. Triaging HPV-positive women with normal cytology by p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: Baseline and longitudinal data. Int J Cancer 2015;136:2361-68.
- 19 \*\* Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al.; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet 2014;383:524-32.
- 20 Nayar R, Goulart RA, Tiscornia-Wasserman PG, Davey DD. Primary human papillomavirus screening for cervical cancer in the United States-US Food and Drug Administration approval, clinical trials, and where we are today. Cancer Cytopathol 2014;122:720-9.
- 21 Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al.; American Cancer Society; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; American Society for Clinical Pathology. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol 2012;137:516-42.
- 22 McGraw SL, Ferrante JM. Update on prevention and screening of cervical cancer. World J Clin Oncol 2014;5:744-52.
- 23 ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG Practice Bulletin no. 109: Cervical cytology screening. Obstet Gynecol 2009;114:1409-20.

\* à lire – \*\* à lire absoluement

Admis par les  
caisses-maladie  
Durée d'action 10-12 heures

CALMERPHAN-L®

Hustensirup  
Sirop antitussif  
Sciropo contro la tosse



à l'arôme  
de cerise



# Effet antitussif prolongé.



## CALMERPHAN-L®

Principe actif: dextrométhorphan 11,5 mg/5 ml. **Indications:** toux (de diverse étiologie), notamment toux sèche d'irritation, par ex. lors de bronchite, refroidissement, grippe. **Posologie:** enfants: 1-2 ans: sur prescription médicale ½ mesurette deux fois par jour; 2-8 ans: 1 mesurette deux fois par jour. Adolescents et adultes: 2-3 mesurettes deux fois par jour. **Contre-indications:** hypersensibilité au principe actif ou à l'un des composants, notamment au colorant azoïque E 124, à l'acide acétylsalicylique, à des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, aux esters de l'acide p-hydroxybenzoïque. Intolérance au fructose, pathologies des voies respiratoires avec production excessive de mucus, insuffisance respiratoire, dépression respiratoire, maladies cardio-vasculaires sévères. Traitement concomitant par un inhibiteur de la MAO ou un médicament sérotoninergique. Enfants de moins de 1 an. **Précautions:** en cas d'asthme bronchique, de bronchopneumopathie chronique obstructive, lors de la prise d'antidépresseurs, d'anorexigènes, de bêta-bloquants, d'antihistaminiques, d'opiacés. **Interactions:** antidépresseurs, bêta-bloquants, antagonistes des récepteurs H2, antihistaminiques non sédatifs. **Grossesse/allaitement:** ne doit pas être utilisé. **Effets indésirables:** occasionnels: nausée, vomissement, constipation, sédation, vertiges; rares: diarrhée, inappétence; confusion mentale, agitation, dépression respiratoire, exanthèmes d'origine allergique, dyspnée, bronchospasmes. Présentation: 90 ml. Liste C. Admis par les caisses-maladie. Pour de plus amples informations, se référer à l'information sur le médicament sur [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch).

DG  
DOETSCH GRETHER AG